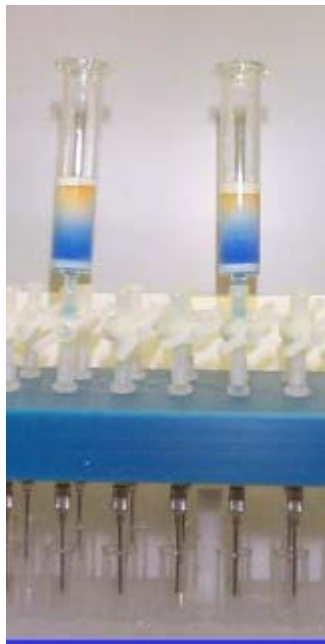


OC-F-Seminar: Organische Synthesen mit Fluorphasen



Stefan Sticher
28.01.2004



Gliederung:

1. Organofluorverbindungen

- 1.1 Was sind Organofluorverbindungen?
- 1.2 Physikalische Eigenschaften
- 1.3 Chemische Eigenschaften

2. Herstellung von Organofluorverbindungen

- 2.1 Fluorierungsmethoden
- 2.2 Einführung von Fluor-Tags

3. Anwendung von FBS (fluorous biphasic systems) in der Synthese

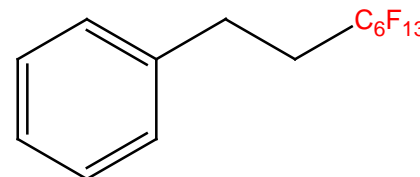
- 3.1 Umkehrphasenchromatographie an Fluorphasen
- 3.2 Festphasenextraktion mit Fluorphasen
- 3.3 Perfluorierte Lösemittel als Reaktionsmedien
- 3.4 Perfluorierte Katalysatoren in FBS
- 3.5 Perfluorierte Reagenzien
- 3.6 Perfluorierte Produkte

1.1 Was sind Organofluorverbindungen?

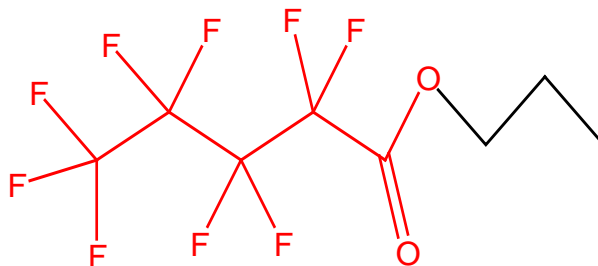
- Organofluorverbindungen sind Moleküle die einen typischen organischen Teil und einen zweiten hochfluorierten Teil besitzen
- Im Idealfall bestimmt der organische Teil die Reaktivität und der fluorierte Teil ist für die Löslichkeit in einem fluorierten Lösemittel verantwortlich

• Man unterscheidet :

a) Permanent fluorierte Moleküle, z.B.:



b) Moleküle mit abspaltbaren fluorierten Teilen, z.B.:

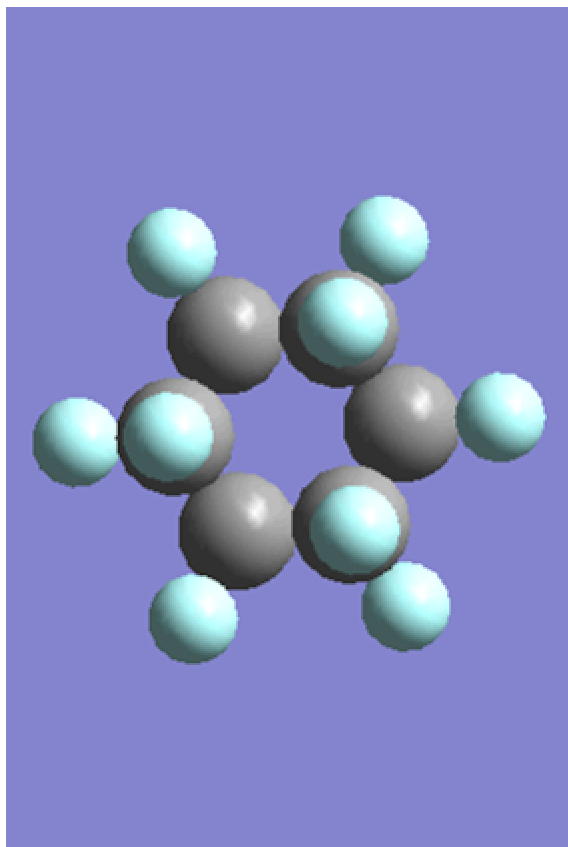


1.2 Physikalische Eigenschaften von Organofluorverbindungen:

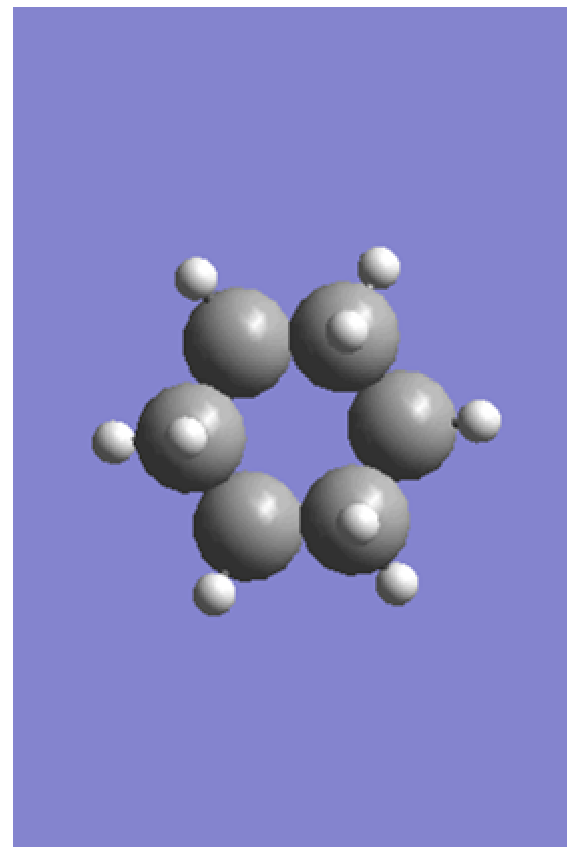
- Sowohl lipophob als auch hydrophob. Diese Effekte sind umso größer, je mehr Fluoratome in der Verbindung → Verwendung als Pfannenbeschichtung (Teflon,...)
- Große Dichte, geringe Viskosität → hochresistente Schmierstoffe
- Niedriger SDP, schwach Van der Waals-Kräfte zwischen den Molekülen → Verwendung als Kühlmittel (Frigene)
- Perfluorierte Verbindungen sind extrem unpolar.
- Fluorige Lösemittel (Perfluorierte Alkane, Ether,...) sind gängigen organischen Lösemitteln und Wasser nicht mischbar. Möglicher Grund: Van-der-Waals Kräfte zwischen Perfluormolekülen viel größer als zwischen un- und perfluoriertem Molekül.

1.2 Physikalische Eigenschaften von Organofluorverbindungen:

Perfluor-Cyclohexan



Cyclohexan



1.3 Chemische Eigenschaften von Organofluorverbindungen:

- Chemisch inert bzw. resistent → oxidativ nicht Abbaubar und nicht hydrolysierbar
- Nur reaktiv ggü. sehr starken Reduktionsmitteln und starken Lewis-Säuren
- Ungiftig, Widerstandsfähig → Entsorgungsproblem: starke Treibhausgase, teilweise Ozonabbaufördernd, Verweilzeit in Atmosphäre sehr groß, teilweise >2000(!) Jahre
- Bindungsenthalpie von C-F-Bindungen ist sehr groß. Vergleich:

Bindung	C-C	C-H	C-F
Enthalpie [kJ/mol]	339	410	452

Werte: *F.A.Carey, R.J.Sundberg, Organische Chemie, VCH, Weinheim, 1995, S.13*

2. Herstellung von Organofluorverbindungen

- **Problem:** Direkte Fluorierung von organischen Verbindungen ist nicht möglich, da die Reaktion zu exotherm verläuft → nicht steuerbar, explosionsgefährlich, **Zerstörung des Moleküls(!)**

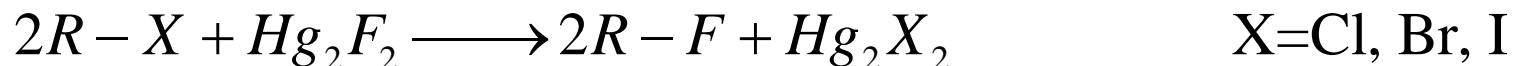


→ Energie, die bei der Fluorierung frei wird, muss abgeführt werden, oder es muss mit weniger reaktiven Fluorierungsmitteln gearbeitet werden

2.1 Fluorierungsmethoden

- Viele Lösungen, daher hier nur drei wichtige:

a) **Swarts-Reaktion:**



Reaktion auch mit anderen Metallfluoriden möglich!

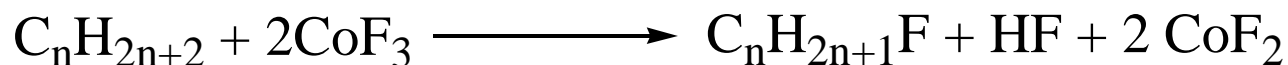
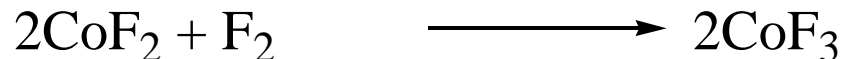
b) **Elektrofluorierung** (*J.H. Simons, 1941*):

Anodische Fluorierung an Ni in wasserfreier Flusssäure → perfluorierte Verbindungen, wobei funktionelle Gruppen erhalten bleiben

Bsp.: Ether → Perfluorether

Carbonsäure → perfluoriertes Carbonsäurefluorid

c) **Cobaltfluorid Prozess** im Rohrreaktor:



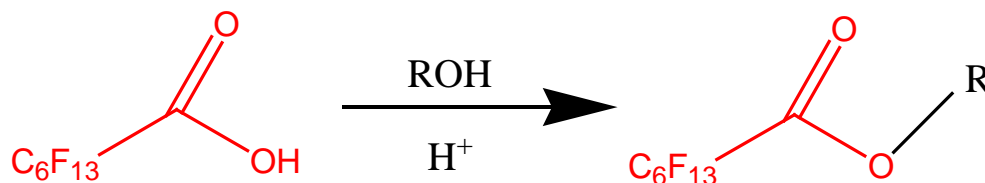
Literatur zu a),b): *Allgemeine Lehrbücher der OC*

2.2 Einführung von Fluor-Tags (Funktionalisierte Perfluoralkyle)

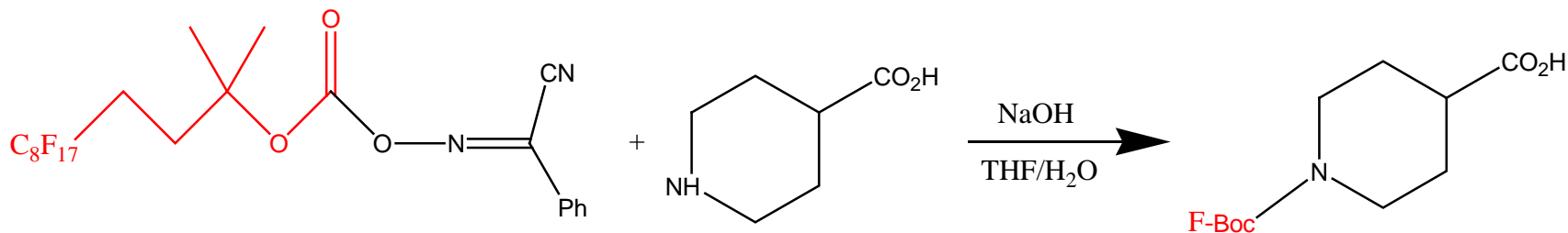
Grundsätzlich können alle bekannten Schutzgruppen und Techniken verwendet werden, jedoch wird die Schutzgruppe vorher fluoriert.

Beispiele für Einführung eines Fluor-Tags:

a) Veresterung:



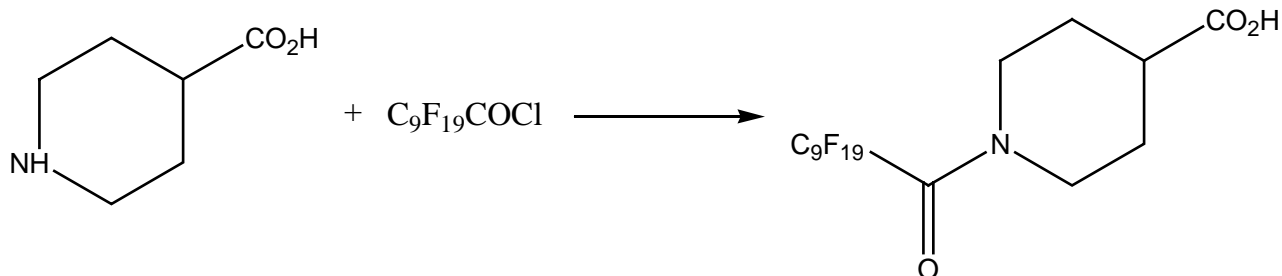
b) Einführung einer F-Boc-Schutzgruppe



Z.Luo, R.W.Read, J.W.Williams, D.P.Curran, J.Org.Chem 2001, 4261

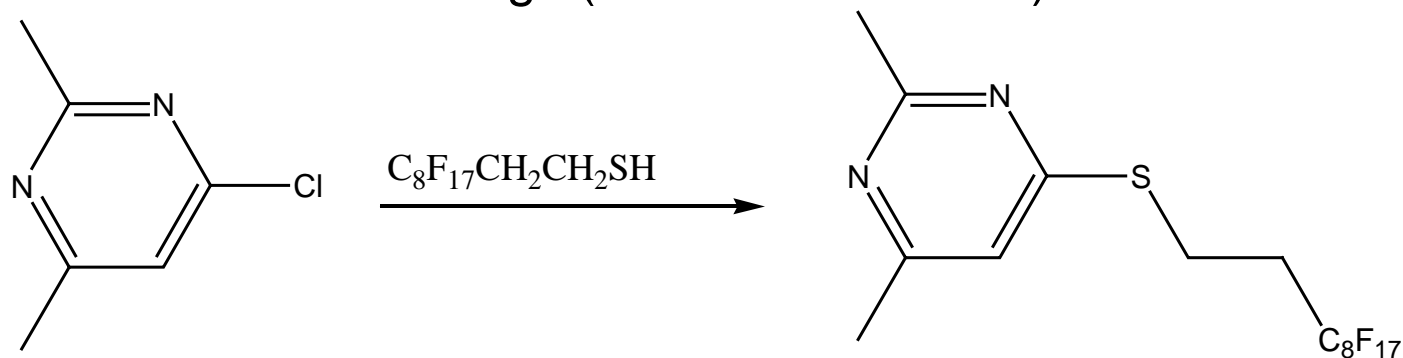
2.2 Einführung von Fluor-Tags (Funktionalisierte Perfluoralkyle)

c) N-Benzoylierung von Aminosäuren:



Zhiyong Luo, John Williams, Roger W. Read, Dennis P. Curran, J. Org. Chem. 2001, 66, 4262.

d) Perfluorierte Thiol-Tags (www.fluorous.com)

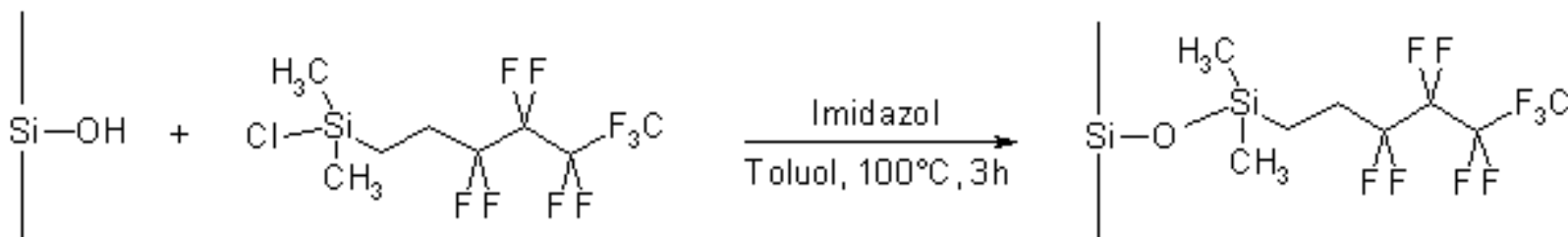


3. Anwendung von FBS in der Synthese

- Gemeinsame Strategie aller Anwendungen:
Fluormarkierte Komponente (Edukt, Produkt, Katalysator,...) hält sich bevorzugt in der fluorierten Phase auf, alle anderen org. Komponenten befinden sich in der org. Phase (Verunreinigungen, Edukt, Produkt,...)
- Anwendungen: SPE, fl.-fl.Extraktion, kontinuierl.Extraktion, HPLC, Katalyse, Wirkstoffsynthese,... → Nahezu jede chemische Synthese und viele analytische und präparative Techniken sind mit Fluorphasen modifizierbar.

3.1 RP-Chromatographie an Fluorphasen

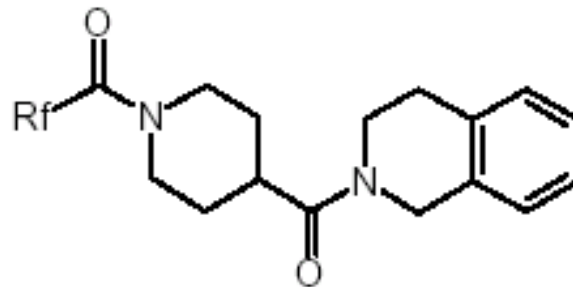
- Funktionsprinzip: Fluorierte Verbindungen erfahren an derivatisiertem Kieselgel mit fluorierten Alkylgruppen eine größere Retention als unfluorierte Verbindungen. Die Retentionszeit hängt von der Geometrie und der Anzahl der Fluoratome des Moleküls ab.
- Derivatisierung des Kieselgels:



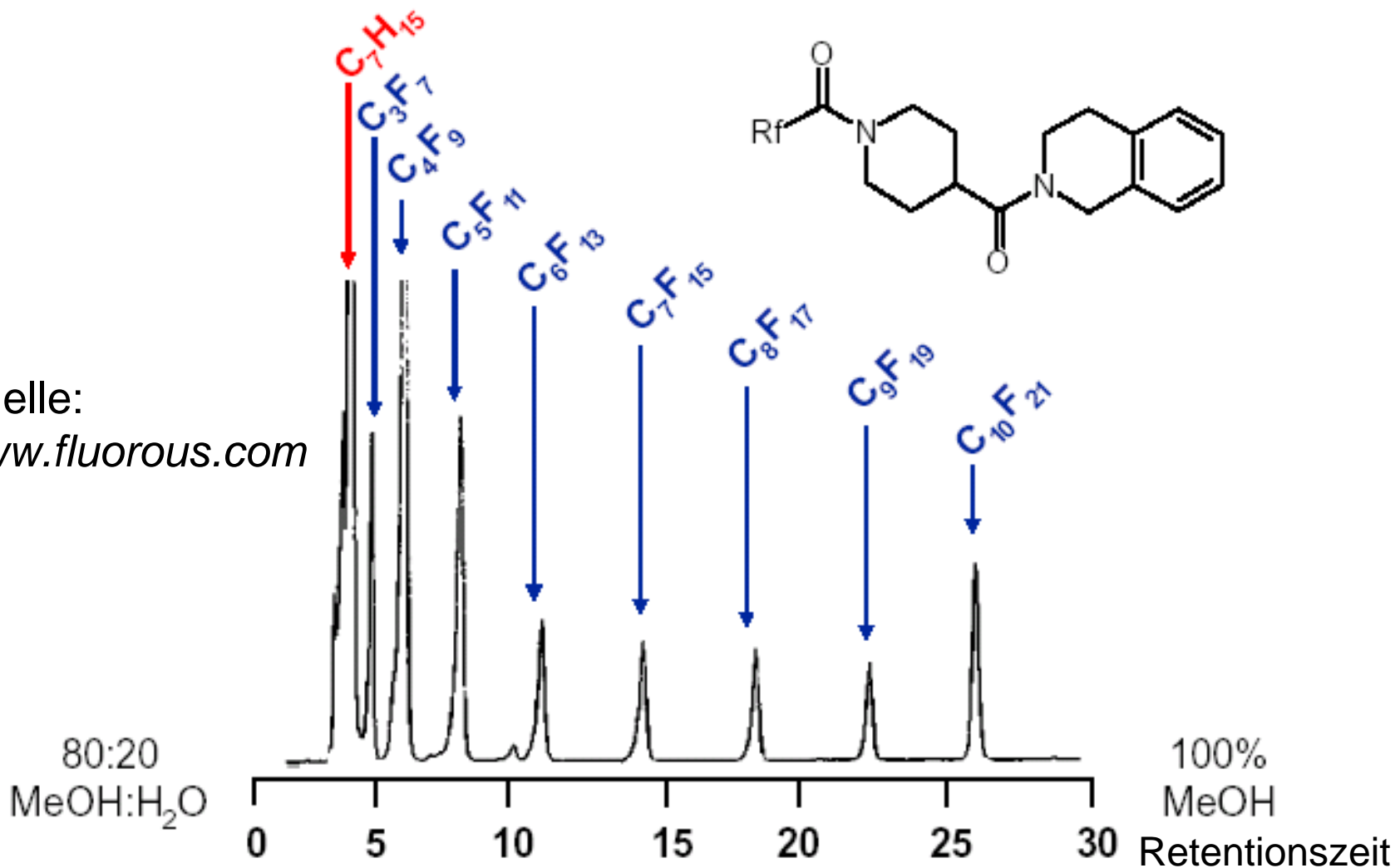
Sabine Kainz, Zhiyong Luo, Dennis P. Curran, W. Leitner, Synthesis, 1998, 1425-1427.

Separation by Fluorine Content

"FluoroFlash™" Column



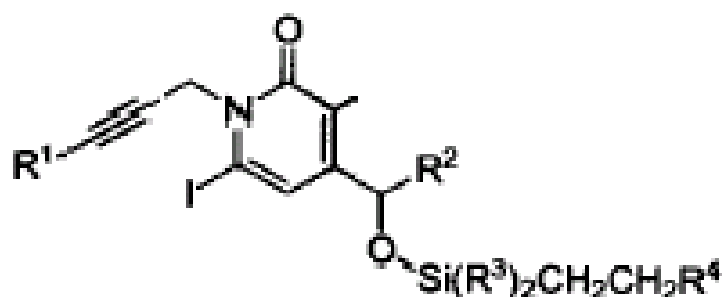
Quelle:
www.fluorous.com



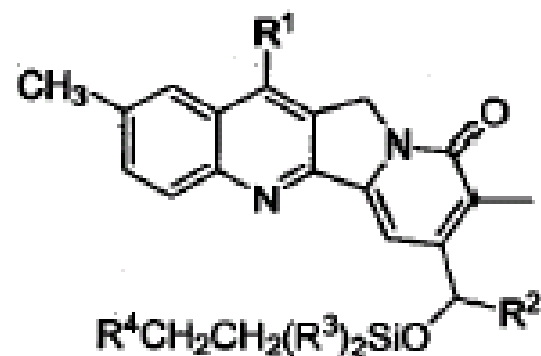
3.1 RP-Chromatographie an Fluorphasen

- **Nutzen: Kombinatorische Chemie, erstellen von Substanzbibliotheken** (Umgeht Probleme von Festphasenreaktionen)
- Prinzip: Parallele Synthese einer Vielzahl von Substanzen mit FBS, Auftrennung durch RP-Chromatographie an Fluorphasen.

3.1 RP-Chromatographie an Fluorphasen



Mixture of five precursors



Mixture of five protected mappicines separated by fluoruous chromatography

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	T _R ^a
H	TBS	Me	C ₈ H ₁₃	2
H	Et	ⁱ pr	C ₄ F ₉	11
H	tBu	ⁱ pr	C ₈ F ₁₃	16
H	Bn	ⁱ pr	C ₈ F ₁₇	24
Ph	Et	ⁱ pr	C ₁₀ F ₂₁	30

^aretention time in min

Dennis P. Curran, Synlett
2001, No.9, 1495

3.2 SPE mit Fluorphasen

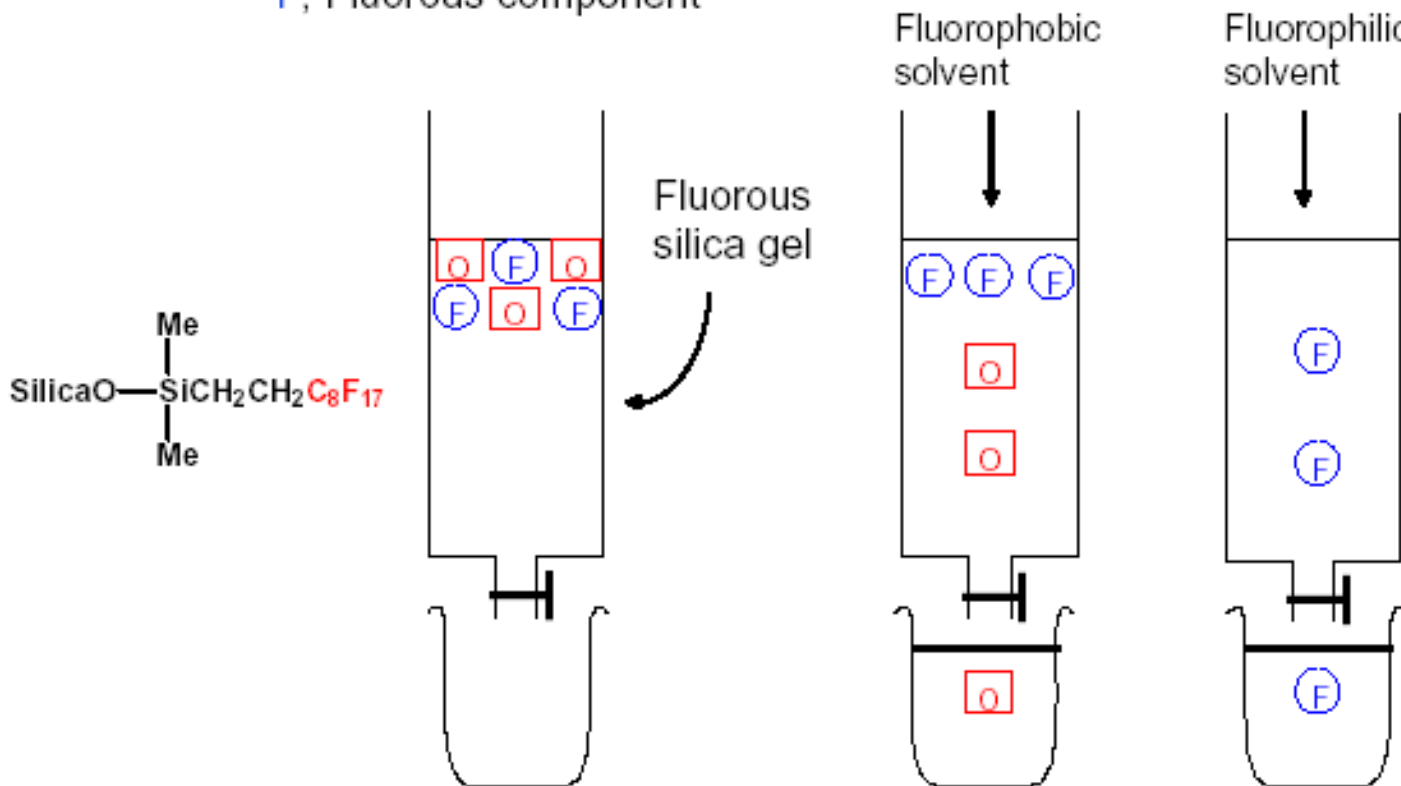
1) Charge reaction mixture

2) Elute organic fraction

3) Elute fluorous fraction

O, Organic component

F, Fluorous component



Synlett 2001, 1488.

3.3 Perfluorierte Lösemittel als Reaktionsmedien

- Löslichkeit eines Moleküls in einem fluorierten Lösmittel (f.L.) steigt mit zunehmendem Fluorgehalt des Moleküls.
Faustregel: Um in einem f.L. löslich zu sein, muss eine Verbindung zu mindestens 60% ihres Molgewichts aus Fluor bestehen.
- Besonderheit: f.L. besitzen ein großes Lösungsvermögen für Gase. Daher stellen sie ein gutes Reaktionsmedium für Oxidationen dar. Interessant auch für die Medizin: Möglicher Blutersatzstoff?
- Nachteil: Perfluorierte Lösemittel sind immer noch relativ teuer, daher ist die Fluorphasenchemie für industrielle Prozesse immer noch unrentabel.
- Einige häufig verwendete perfluorierte Lösemittel: Perfluorcyclohexan und Derivate, Perfluortoluol, Perfluorhexan, Perfluordecanol.

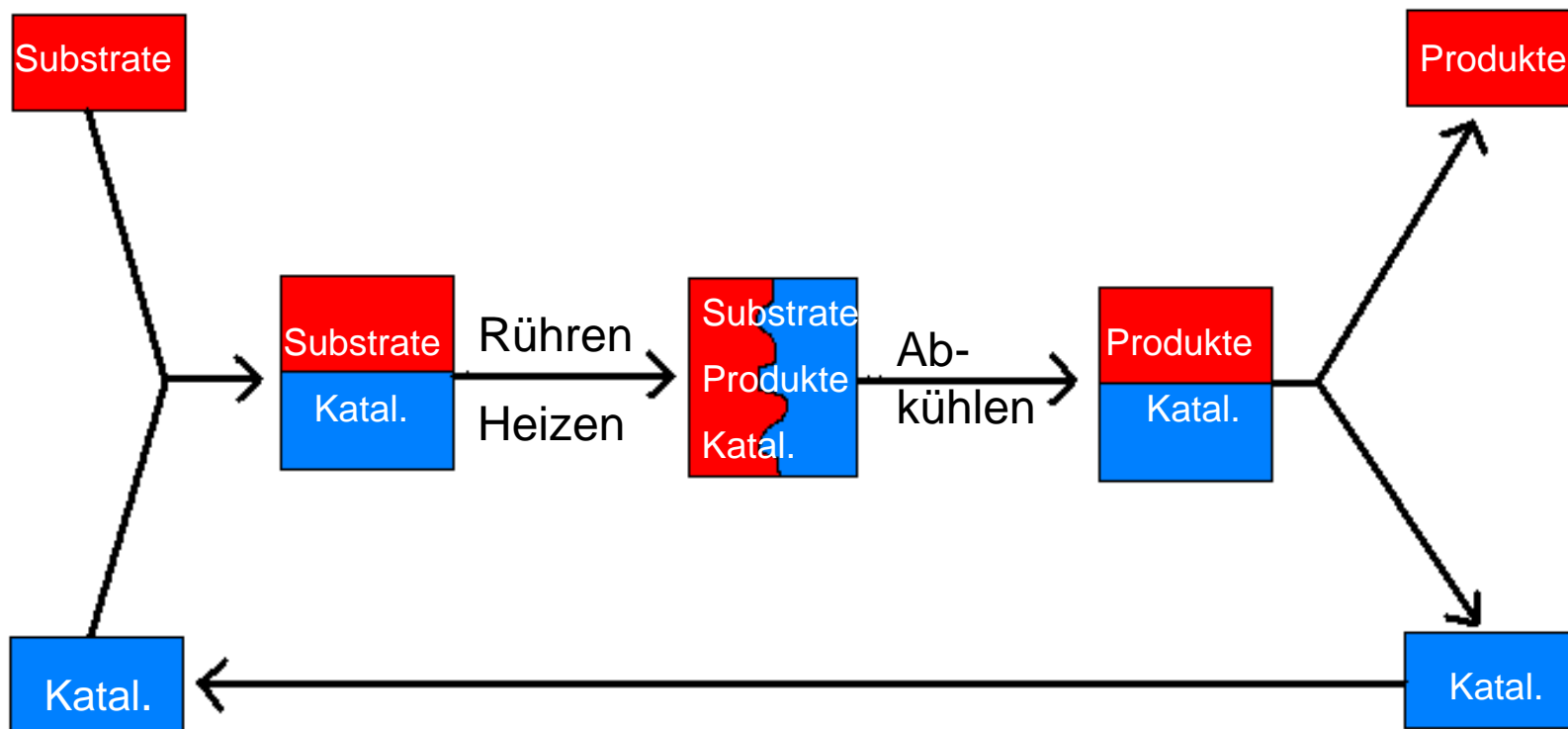
3.3 Perfluorierte Lösemittel als Reaktionsmedien

Preisvergleich:

Lösemittel	Preis	Preis des Perfluorierten Lösemittels
Hexan	27,70€-1l	56,90€-50ml
1-Butanol	17,90€-1l	50,20€-25ml
1-Decanol	17,60€-1l	28,40€-25ml
Toluol	14,60€-1l	73,00€-5ml
1,3-Dimethyl-Cyclohexan	19,10€-50ml	53,50€-50ml

Preise aus: *Fluka/Riedel-de Haen, scientific research 2003/2004*

3.4 Perfluorierte Katalysatoren in FBS



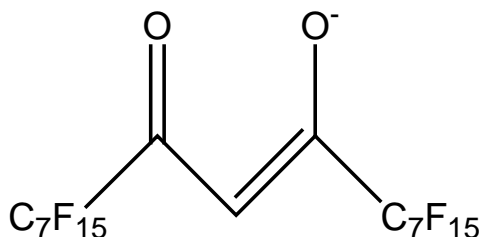
- Hochfluoriertes Lösungsmittel
- Organische Phase

Quelle: *Angew.Chem.***2002**,
114, 4139

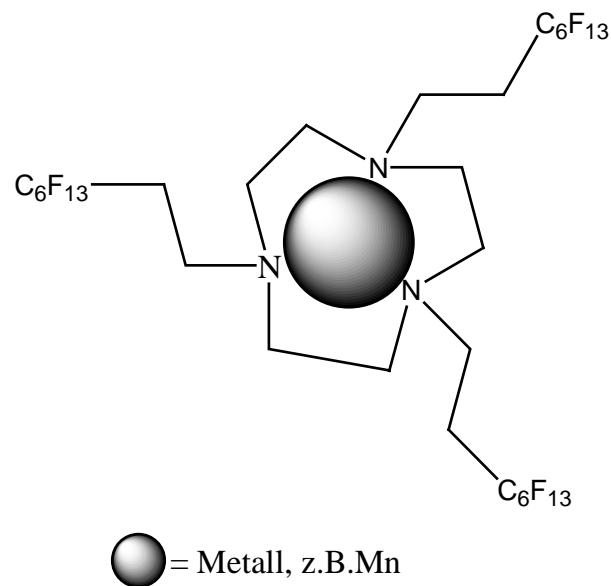
3.4 Perfluorierte Katalysatoren in FBS

- Vorteil: Rückgewinnung des Kat. → billigere Synthesen
- Beispiele für perfluorierte Liganden für Katalysatoren:

L=



[NiL₂], [PdL₂], K[RuL₃]



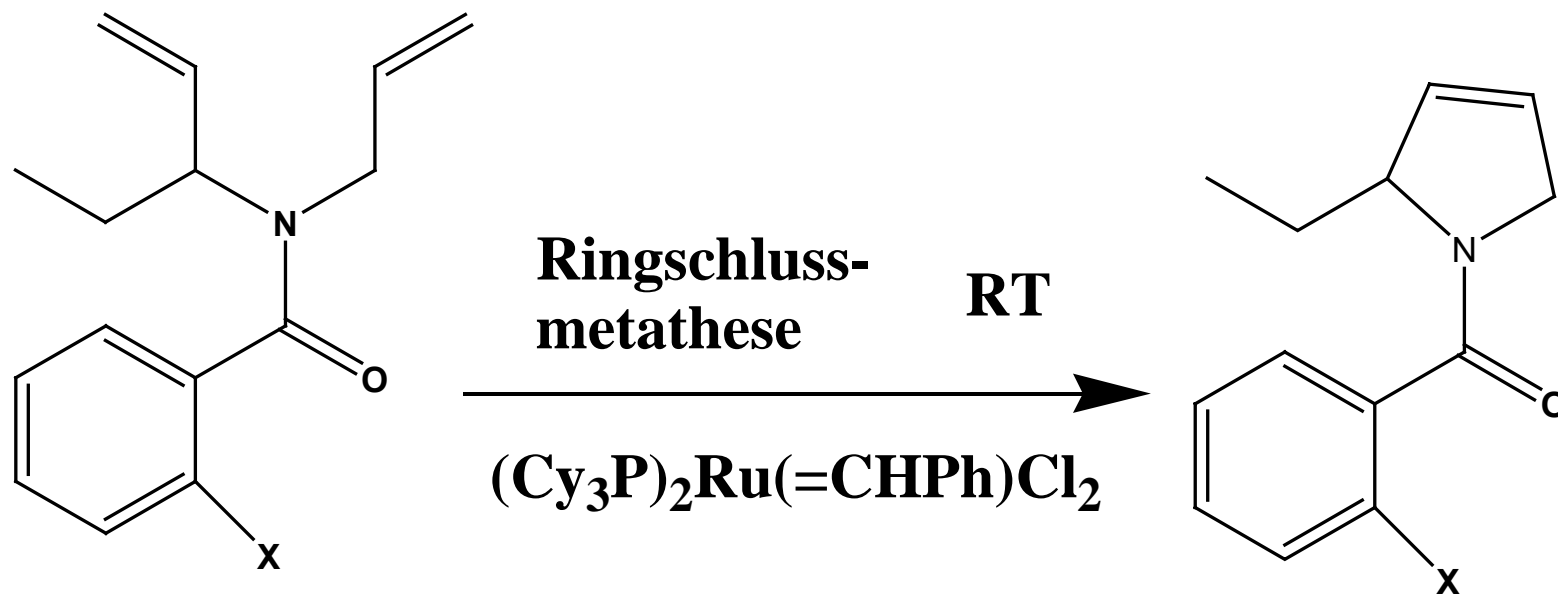
Bsp.: *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4146

3.4 Perfluorierte Katalysatoren in FBS

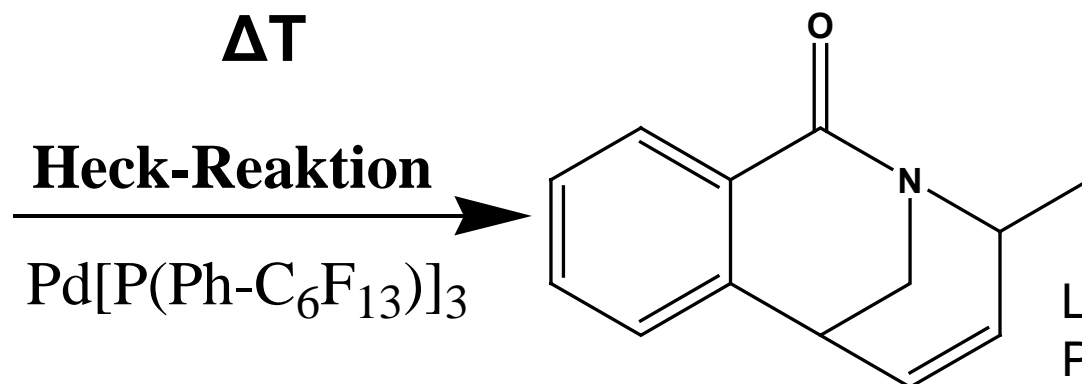
- Beispiele für Reaktionen: Hydroborierung, Hydrierung, ..., nahezu für alle Reaktionen nutzbar → Katalysatoren sind das Hauptforschungsgebiet der Fluorphasenchemie
- **Kaskadenreaktionen** möglich
Bsp.: Ringschlussmetathese in organischer Phase bei RT, anschließend erhitzen, wobei die Phasen sich vermischen. So wird der Katalysator für eine Heck-Reaktion, der in der Fluorphase war, erst aktiv. Grund für dieses Vorgehen: Pd vergiftet Ru-Katalysator. (Reaktionsgleichung auf der folgenden Folie)

R. Grigg, M. York, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 7255-7258

3.4 Perfluorierte Katalysatoren in FBS



X=Cl, Br, I



Lösemittel: Toluol :Hexan:
Perfluormethylcyclohexan, 2:2:3

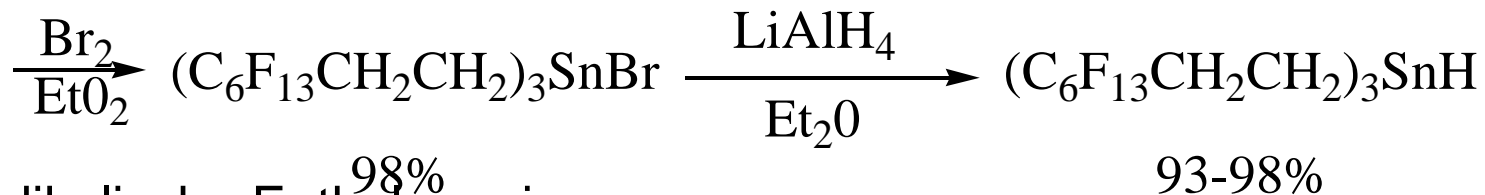
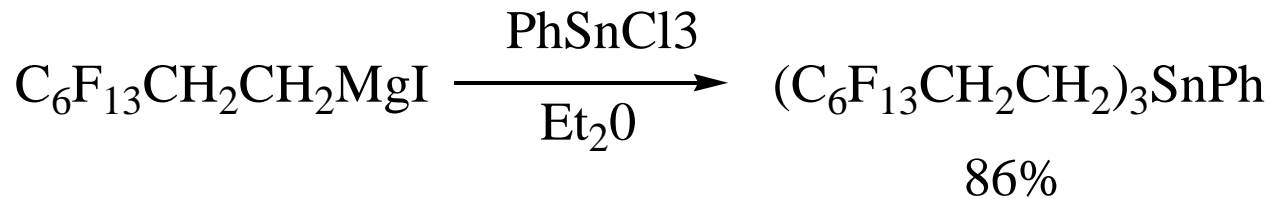
3.5 Perfluorierte Reagenzien



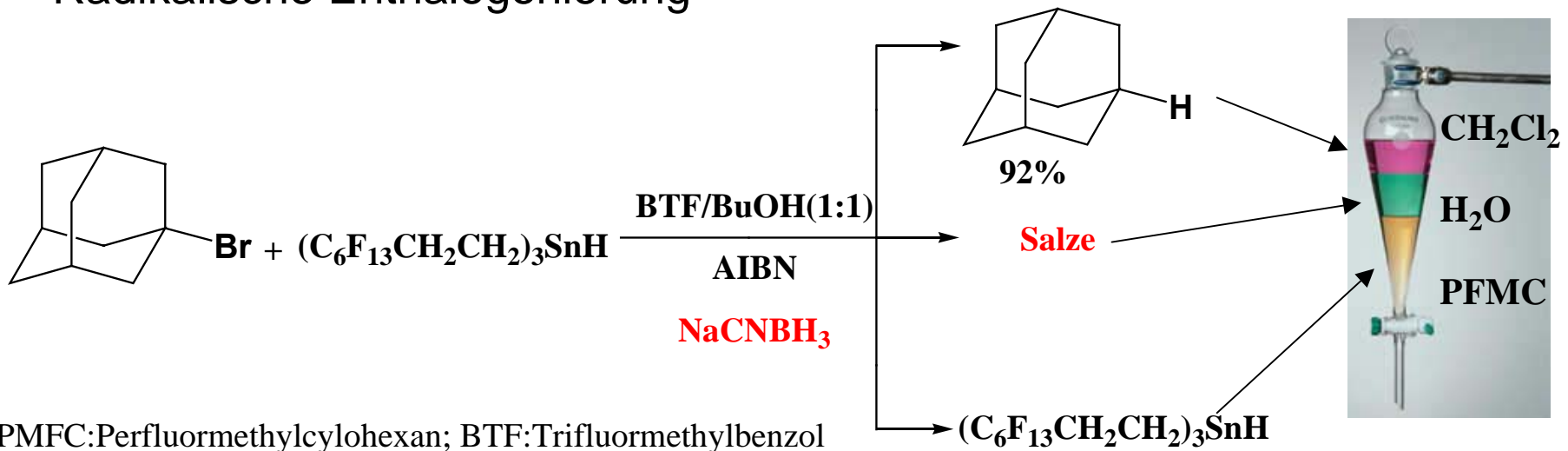
- Vorteil: Es kann ein beliebiger Überschuss an Reagens eingesetzt werden.
- Anwendung: Bei kombinatorischen Synthesen von Produktbibliotheken → Parallele Reaktion mit verschiedensten Edukten bei **gleichen** Reaktionsbedingungen
- Besonders attraktiv bei toxischen oder schwer entfernbaren Reagenzien, z.B. Selenreagenzien
- Literaturbeispiele: Stille Kupplung: *K.Olofsson, S.-Y.Kim, M.Larhed, D.P.Curran, A.Hallberg, J.Org.Chem. 1999, 64, 4539-4541*
rad.Enthalogenierung: *D.P.Curran, S.Hadida, R.Ferritto, S.-Y.Kim, Z.Luo, J.Am.Chem.Soc. 1999, 121, 6607-6615 (s.folgende Folie)*

3.5 Perfluorierte Reagenzien

Herstellung des perfluormarkierten Zinnhydrids

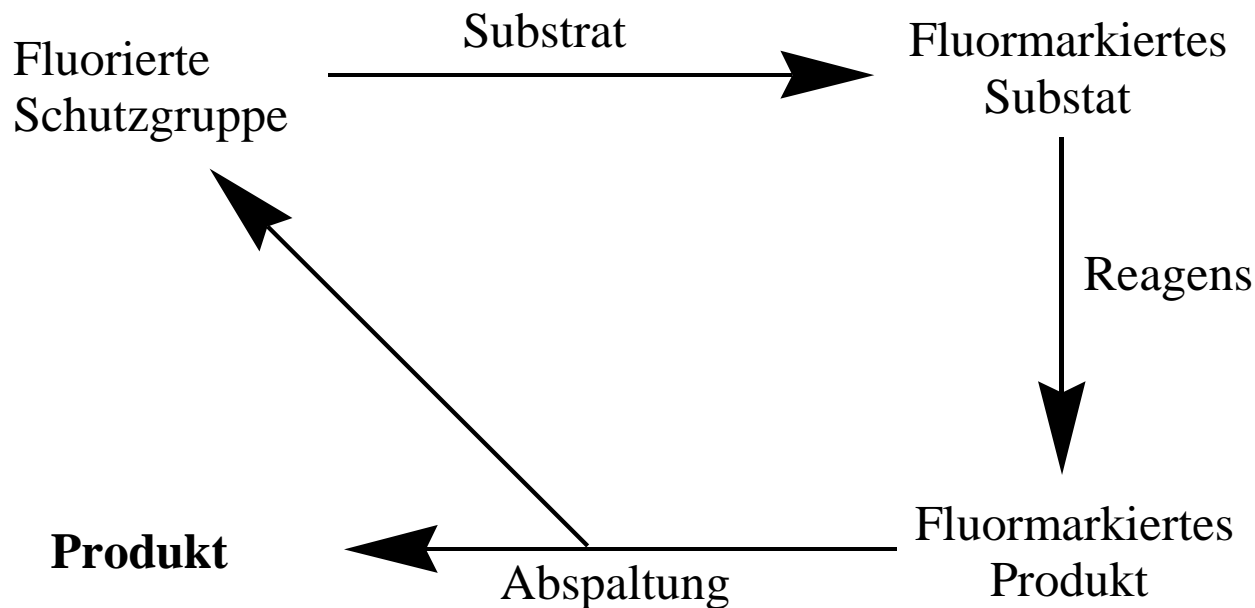


Radikalische Enthalo-genierung ^{98%}



PMFC: Perfluormethylcylohexan; BTF: Trifluormethylbenzol

3.6 Perfluorierte Produkte



- Vorteil: Fluormarkiertes Produkt kann einfach isoliert werden. Weiterhin liegt bei vollständiger Umsetzung nur Produkt in der Fluorphase vor.
- Wichtig: Substrat muss vorher **reversibel** Perfluoriert werden, z.B. Verethert oder Verestert.

3.6 Perfluorierte Produkte

Bsp.: Ugi Reaktion

